

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2023-09-11

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Giltig till: 2025-09-01

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT – Akut GvHD

## Revideringar i denna version

Ersätter tidigare version från 2021-11-04. Inga ändringar i denna version.

Ändring i föregående version: I avsnitt om Takrolimus gäller inte längre att starta infusionsbehandlingen med en bolusdos på fyra timmar. Uppdaterade referenser.

## Syfte

Att ge en bakgrund till akut graft versus host disease (GvHD), beskriva gällande GvHD-klassificering, beskriva riktlinjer för profylaxbehandling efter en stamcellstransplantation (SCT) samt för behandling av akut GvHD.

## Bakgrund

Akut GvHD (aGvHD) är ett kliniskt syndrom som kan uppkomma när främmande T-lymfocyter överförs till en patient vars immunförsvar är kraftigt hämmat. Denna situation är vanligast i samband med en allogen stamcellstransplantation men kan även inträffa om svårt immundefekta patienter transfunderas med icke-bestrålade blodprodukter. De infunderade T-lymfocyterna känner igen främmande antigen på patientens celler och reagerar mot dessa. Vävnadsskada med frisättning av cytokiner bidrar till uppkomsten av aGvHD genom en uppreglering av antigen på patientens celler. Vid aGvHD reagerar T-celler i första hand mot epitelceller i hud, thymus, gallvägar och tarm och symptomen på aGvHD kommer oftast från dessa organ.

## Arbetsbeskrivning

GvHD som uppkommer de första 100 dagarna efter en allogen stamcellstransplantation har av tradition benämnts akut (aGvHD) till skillnad från kronisk GvHD som klassiskt anses uppkomma senare än 100 dagar efter transplantationen. Dessa båda syndrom skiljer sig vad gäller patogenes och klinisk bild (se även PM SCT-Kronisk GvHD) men uppdelningen utifrån tid efter transplantation är i dag mindre relevant då aGvHD ofta kan ses även senare i förloppet.

Det finns ett klart samband mellan förekomst av aGvHD och transplantationsrelaterad död och i samband med en allogen stamcellstransplantation ges profylaktisk behandling mot GvHD. Parallellt med GvHD reaktionen finns den så kallade Graft-versus-Leukemia (GvL) effekten som i korthet innebär att de infunderade lymfocyterna även känner igen eventuella kvarvarande leukemiceller som främmande och reagerar mot dessa. Denna effekt är gynnsam vid behandling av maligna sjukdomar. Graden av profylax som ska ges i samband med en stamcellstransplantation beror därför både på vilken underliggande sjukdom patienten transplanteras för och på vilka riskfaktorer som finns för att patienten ska utveckla en GvHD.

## Riskfaktorer för aGvHD

- Den största riskfaktorn för att utveckla en GvHD är en HLA-mismatch mellan patient och donator. GvHD är vanligare när transplantationen görs med en obesläktad givare än med en syskonator, och med en icke fullt matchad donator. Det finns även andra genetiska faktorer som påverkar förekomst av GvHD, sk minor histocompatibility antigens (mHA).
- En klart ökad risk för GvHD finns även då en kvinnlig donator används till en manlig patient. Större risk föreligger om den kvinnliga donatorn genomgått graviditeter.
- Perifera blodstamceller innehåller mer lymfocyter än benmärg och navelsträngsblod och medför därför högre risk för GvHD.
- Graden av GvHD ökar med ålder på patienten.
- Den typ av konditionering som används spelar också roll för förekomst av GvHD, t ex ger helkroppsbeträning oftare GvHD.

## Klinisk bild och diagnos

Akut GvHD ger symptom i form av:

- *Hud*: makulo-papillärt exantem – börjar ofta i handflator och fotsulor, senare spridning över hela kroppen. Eventuellt förekommer blåsbildning och, i värsta fall, nekroser.

- *Magtarmkanal*: symptom främst i form av illamående och vattentunna diarréer. Kraftiga koliksmärtor, tarmblödning och stora tarmförluster ses vid allvarlig tarm-GvHD. Det finns en mildare variant av gastrointestinal GvHD beskriven med symptom enbart i form av illamående och anorexi men utan diarrée.

- *Lever*: bild av kolestatisk leversjukdom med i första hand en ökning av bilirubin och kolestatiska enzymer. Transaminasstegring är oftast mindre framträdande. Den kliniska diagnosen kan här vara svår att ställa och vanliga differentialdiagnoser är läkemedelsutlöst levertoxicitet, virusinfektioner och veno-ocklusiv sjukdom.

Allmänsymptom kan ses vid GvHD i form av feber, sjukdomskänsla och viktnedgång. Epitel i andra organ som konjunktiva, mukosa och bronker kan drabbas men inkluderas inte i den kliniska graderingsskala som används för närvarande.

För att säkra diagnosen bör en hud- eller tarmbiopsi göras. Histologiskt ser man apoptotiska celler omgivna av immunceller, vilket brukar kallas "satellite cell necrosis". Biopsibilden är inte alltid konklusiv i början av en GvHD och biopsin kan behöva göras om. Vid tarmbiopsi ska alltid CMV efterfrågas då bilden vid detta tillstånd kan misstolkas som GvHD. Vid misstanke om isolerad lever-GvHD görs leverbiopsi om virusinfektioner eller läkemedelstoxicitet inte kan uteslutas.

## Profylax mot GvHD

Det är angeläget att skydda patienterna mot GvHD. Akut GvHD är den främsta orsaken till transplantationsrelaterade dödsfall. Det finns i dag inga säkra metoder för att skilja GvL-effekten från GvHD-effekten och strategin för profylaktisk behandling bör därför anpassas till varje enskild patient. I de flesta fall används behandling med en kalcineurininhibitor. På barncancercentrum används vanligtvis takrolimus (Prograf®) medan många andra centra använder ciklosporin (Sandimmun®). Medicineringen startas två dygn innan stamcellsinfusionen och pågår till mellan 3 och 6 månader efter transplantationen om ingen GvHD uppkommer.

**Takrolimus (Prograf®)** ges inledningsvis som kontinuerlig infusion iv (se PM SCT-Takrolimus) i följande doser:

- i.v. som kontinuerlig infusion med start dag -2 i dosen 0.04 mg/kg/24 timmar (= c:a 0.0017 mg/kg/timme).
- Övergång till per os medicinering kan göras efter take av mörgen, då patientens allmäntillstånd är så gott att han/hon bedöms kunna tillgodogöra sig läkemedel givet per os. Per os ges 4-5 gånger den intravenösa dosen, delat på två doser med 12 timmars intervall. Vid övergång till per oral behandling avslutas infusionen 6 timmar innan första per orala dosen.

Koncentration av takrolimus mäts i helblod. Målvärdet för takrolimus ligger i allmänhet mellan 10 och 15 ng/ml under de första 2-3 månaderna men varje patient skall bedömas individuellt utifrån vilken grad av HLA-mismatch som föreligger, vilken sjukdom patienten transplanterats för och hur lång tid som gått efter transplantationen. Det förekommer olika metoder för koncentrationsbestämning av Tacrolimus och Sandimmun. Vissa metoder ger 20-30% lägre värden än CMIA (chemoluminescent microparticle immunoassay) som används på Sahlgrenska sjukhuset och koncentrationsmätningarna får då tolkas utifrån andra målvärden.

**Tabell 1. Riktlinjer för dosändring av Prograf**

Tacrolimus nivå (ng/ml)	Ändra dosen
<5	öka med 25 - 50%
5 - 9	öka med 0 - 25%
10 - 15	terapeutisk nivå = ingen ändring
16 - 20	minska med 0 - 25%
21 - 25	Stoppa infusionen i 6 timmar och fortsätt med ½ dos
>25	Stoppa och återuppta infusionen med 25% lägre dos först när koncentrationen minskar till <20

Prograf är potentiellt njurtoxiskt och njurfunktionen bör därför övervakas noggrant. Vid tecken till njurtoxicitet såsom nedsatt urinproduktion eller ökat kreatinin kan dosen Prograf behöva sänkas även om tacrolimuskoncentrationen ligger på önskad nivå.

För patienter som transplanteras för en icke-malign sjukdom och hos patienter som transplanteras för en malign sjukdom med en icke-besläktad givare kombineras oftast behandlingen med tacrolimus med en kort behandling med intravenöst lågdosmetotrexat, i dosen 10 mg/m<sup>2</sup>, givet dag +1, +3, +6. Leukovorin 15 mg ges iv 24 timmar efter metotrexate-injektionen dag +2, +4, +7.

**Seroterapi**, oftast ATG, (Thymoglobulin®, Grafalon®) ges i syfte att förebygga GvHD till de flesta patienter som transplanteras för icke-malign sjukdom och till patienter som transplanteras för en malign sjukdom med en icke-besläktad givare, enligt riktlinjer på konditionerings-schemat. I vissa konditionerings scheman används instället alemtuzumab (Campath®)

## Stadieindelning

Symptom och tecken på akut GvHD klassificeras i olika stadier i varje organ för sig enligt följande klassifikationssystem (Gluckman 1974). Denna indelning ligger i sin tur till grund för en sammanfattande indelning i grad I - IV som används t.ex. vid rapportering till EBMT.

**Tabell 2. Stadieindelning av akut GvHD**

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
<b>Hud</b>	Utslag på <25% av huden	Utslag på 25 - 50% av huden	Generell erythrodermi,	Generell erythrodermi med blåsbildning och nekroser
<b>Lever</b>	S-bilirubin 34-50 umol/L	S-bilirubin 51-102 umol/L	S-bilirubin 103-255 umol/L	S-bilirubin >256 umol/L
<b>Tarm</b>	Diarré 500-1000 mL/d eller ihållande besvär från övre GI med positiv biopsi	Diarré per dygn 1000-1500 mL	Diarré per dygn >1500 mL	Diarré per dygn >1500 mL Svåra buksmärter eventuellt ileus

Ovanstående stadieindelning ligger till grund för gradering av akut GvHD (Consensus Conference 1995), se Tabell 3.

**Tabell 3. Gradering av akut GVHD (utgående från stadiindelning)**

GvHD-grad	Hud	Lever	Tarm
<b>0, ingen</b>	0	0	0
<b>I, mild</b>	1-2	0	0
<b>II, måttlig</b>	3 eller	1 eller	1
<b>III svår</b>	-	2-3 eller	2 - 4
<b>IV, livshotande</b>	4 eller	4	-

Notera ordet "eller" i tabellen. T.ex. krävs för GvHD grad II antingen hud-GvHD stadium 3 eller lever-GvHD stadium 1 eller tarm-GvHD stadium 1.

Det finns även ett modifierat system för gradering av akut GvHD (IBMTR), tabell 4:

**Tabell 4.**

	<b>HUD</b>		<b>LEVER</b>		<b>GI-kanal</b>	
<i>Index</i>	<i>Stadium</i>	<i>Exantem</i>	<i>Stadium</i>	<i>Bilirubin (umol/l)</i>	<i>Stadium</i>	<i>Diarrée (ml/dag)</i>
<b>A</b>	1	<25%	0	<34	0	<500
<b>B</b>	2	25-50% eller	1-2	34-102	1-2	500-1500
<b>C</b>	3	>50% eller	3	103-255 eller	3	>1500
<b>D</b>	4	Blåsor eller	4	>255 eller	4	Smärta, ileus

## Behandling vid akut GvHD

Den viktigaste prognostiska faktorn för långtidsöverlevnad efter aGvHD är behandlingsvar på steroider.

I allmänhet behöver en aGvHD grad I ingen behandling utöver takrolimus. Hud-GvHD kan ofta behandlas med lokala steroider i form av salva som tillägg till takrolimus.

Förstahandsvalet vid behandling av akut GvHD grad II eller mer, är prednisolon (Prednisolon®, Precortalon® aquosum) i dosen 2 mg/kg/dag som tillägg till takrolimus. Denna dos ges i 7-14 dagar och minskas därefter långsamt om fullgott terapivar uppnått. Terapivikt definieras enligt följande kriterier:

- Progress efter 3 dagars behandling
- Avsaknad av förbättring efter 7 dagars behandling
- Ofullständig terapivar efter 14 dagars behandling.

Alla patienter som uppvisar terapivikt skall diskuteras på transplantationskonferens. I första hand provas behandling med Metylprednisolon (SoluMedrol®) 20 mg/kg iv var 12:e timme i 6 doser. Om patienten svarar på denna behandling kan dosen Prednisolon oftast sänkas till 1 mg/kg/dag.

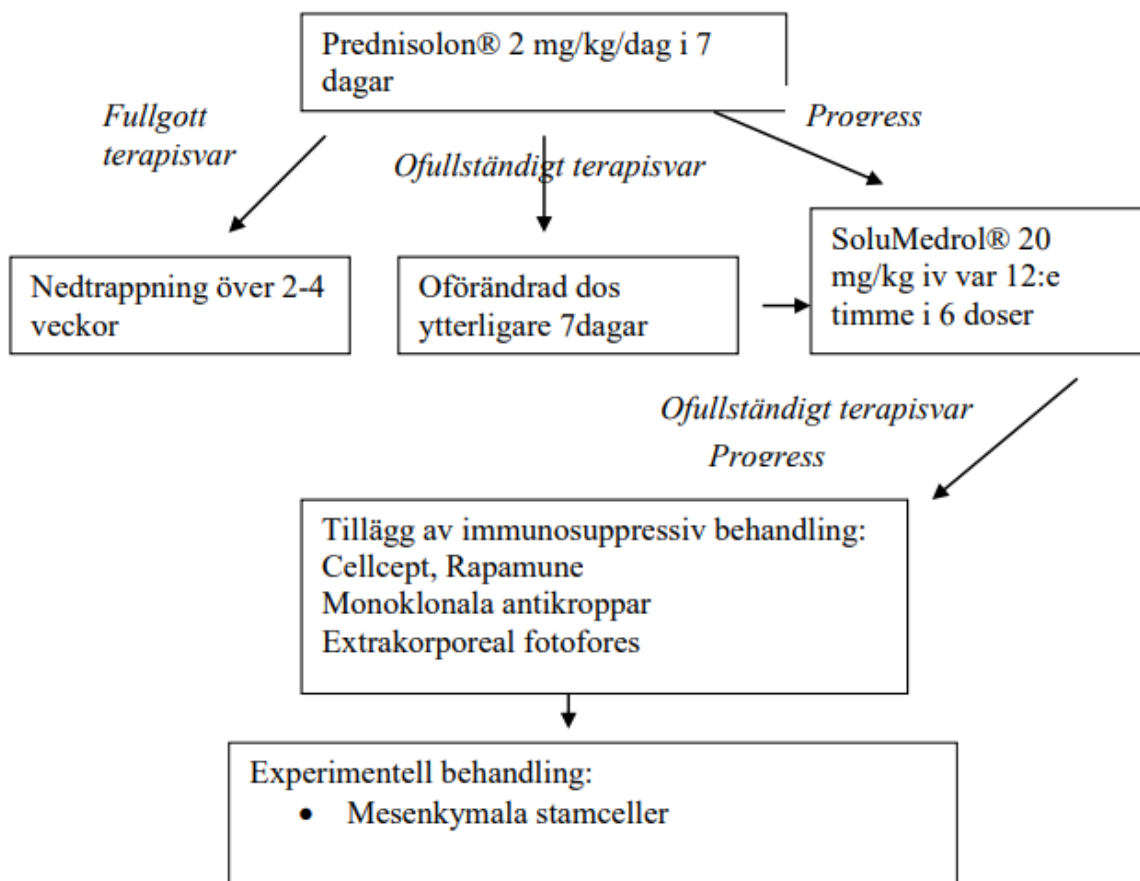
Om avsaknad av svar på behandling med metylpredisolon kan andra linjens behandling bli aktuell. Här finns olika preparat att välja mellan där få studier säkert visar mätbara skillnader av effekt:

- Extracorporeal fotoferes
- Tillägg av immunosupprimerande behandling; mykofenolatmofetil (MMF, mykofenolsyra) (Cellcept®) eller sirolimus (Rapamune®)
- Vid tarm-GvHD kan icke resorberbara steroider ges per os (Entocort®)
- Monoklonala antikroppar: Anti-IL-2R (Daclizumab), anti-TNF (Infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®)), alemtuzumab (MabCampath)
- Anti-thymocytglobulin (ATG) (Thymoglobuline®, Lymphoglobuline®).
- Pentostatin
- Mesenchymala stromaceller
- Rukolitinib, Jakavi®

## Understödjande behandling

Profylax mot infektioner, inklusive svampprofylax, bör fortgå eller återinsättas. Även nutritionstöd är av största vikt hos patienter som behandlas för aGvHD.

### Algoritm för behandling av aGvHD, grad II-IV:



## Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har Avdelningschefen. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig är ansvarig för revision. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPro.

## Kunskapsöversikt

The EBMT handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies, 2019, chap 43.

Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol*. 2007 May;7(5):340-52.

Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. *Transl Res*. 2007 Oct;150(4):197-214.

Schoemans, H.M., Lee, S.J., Ferrara, J.L. *et al*. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* **53**, 1401–1415 (2018)

## Granskare/Arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum  
Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

**Granskad av:** Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

**Godkänd av:** Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-130

**Version:** 7.0

**Giltig från:** 2023-09-11

**Giltig till:** 2025-09-01